

3

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-300825

(43)Date of publication of application : 23.10.1992

(51)Int.Cl.

A61K 31/23
A23L 1/30
A61K 31/23
// C07C 69/30
C07C 69/52

(21)Application number : 03-064841

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 28.03.1991

(72)Inventor : MURATA SHOICHI
KIZAWA KOJI
OTSUJI KAZUYA

(54) BLOOD SERUM TRIGLYCERIDE LEVEL LOWERING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a blood serum level lowering agent, containing a diglyceride as an active ingredient and having high safety without affecting taste of a food, etc., even in its addition thereto at all.

CONSTITUTION: A blood serum level lowering agent containing a diglyceride, e.g. a compound expressed by the formula (two of R1 to R3 are acyl derived from a 12-22C saturated fatty acid or unsaturated fatty acid and the rest is H), preferably a compound having an acyl group derived from a 16-20C unsaturated fatty acid as an active ingredient. The aforementioned diglyceride is obtained by transesterification of, e.g. a mixture of fats and oils (e.g. rape seed oil) with glycerol in the presence of an alkali (earth) metallic hydroxide or reacting a lipase with a mixture of a fatty acid or its ester with the glycerol and conducting esterifying reaction.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-300825

(43) 公開日 平成4年(1992)10月23日

| (51) Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/23 | A B X | 8413-4C | | |
| A 2 3 L 1/30 | Z | 8114-4B | | |
| A 6 1 K 31/23 | A D N | 8413-4C | | |
| C 0 7 C 69/30 | | 8018-4H | | |
| 69/52 | | 8018-4H | | |

審査請求 未請求 請求項の数2(全4頁)

| | | | |
|-----------|-----------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平3-64841 | (71) 出願人 | 000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号 |
| (22) 出願日 | 平成3年(1991)3月28日 | (72) 発明者 | 村田 昌一 栃木県宇都宮市今泉3-1-1 菅又ハイ ツ504 |
| | | (72) 発明者 | 鬼沢 孝司 栃木県真岡市亀山277 |
| | | (72) 発明者 | 大辻 一也 栃木県宇都宮市平松本町466-14 |
| | | (74) 代理人 | 井理士 有賀 三幸 (外2名) |

(54) 【発明の名称】 血清トリグリセリド濃度低下剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 ジグリセリド (例えば、なたね油とグリセリンとの間のエステル交換反応で得られたジグリセリド) を有効成分とする血清トリグリセリド濃度低下剤。

【効果】 ジグリセリドを医薬として、又は食品に添加して摂取することにより、血清トリグリセリド濃度が低下し、動脈硬化症等を有効に防止できる。

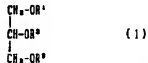
1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ジグリセリドを有効成分とする血清トリグリセリド濃度低下剤。

【請求項2】 ジグリセリドが、次の一般式(1)

【化1】



(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち2個は炭素数12～22の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸由来のアシル基を示し、残基は水素原子を示す)

で表わされる化合物である請求項1記載の血清トリグリセリド濃度低下剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は血清中のトリグリセリド濃度を低下させるための薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】血清中のトリグリセリド濃度は、コレステロール濃度と並んで動脈硬化症の原因として重要である。また、血清トリグリセリド濃度が高い症状は、糖尿病、腎炎の二次的症状の一つとしても注目されている。血清トリグリセリド濃度は、食事の影響が強く、薬物のみで完全にコントロールすることは困難であるといわれており、薬物以上に食事として摂取する脂質の質が重要視されている。このような観点から、リノール酸、リノレン酸を中心とする高度不飽和脂肪酸の摂取による血清トリグリセリド低下が推奨されている。しかし、高度不飽和脂肪酸の取りすぎは、生体内で過酸化脂質の生成を招き、種々の成人病を誘発させる可能性が指摘されている。従って、安全性が高く、日常的に投与あるいは摂取しても副作用が生じず、また食事等に添加しても味に影響を考慮することのない血清トリグリセリド濃度低下剤の開発が望まれていた。

【0003】

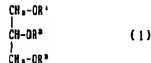
【課題を解決するための手段】かかる実状において、本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討してきたところ、ジグリセリドが優れた血清トリグリセリド濃度低下作用を有し、安全性が高く、かつ食品等に添加しても何らその味に影響を与えないものであることを見出し、本発明を完成した。

【0004】すなわち、本発明はジグリセリドを有効成分とする血清トリグリセリド濃度低下剤を提供するものである。

【0005】本発明血清トリグリセリド濃度低下剤に用いられるジグリセリドとしては、例えば次の一般式(1)

【0006】

【化2】



【0007】(式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 のうち2個は炭素数12～22の飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸由来のアシル基を示し、残基は水素原子を示す)で表わされるジグリセリドから選ばれる1種又は2種以上が挙げられる。かかる飽和脂肪酸又は不飽和脂肪酸としては、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ジホモエーリノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸等が挙げられる。より好ましくは、炭素数16～20の不飽和脂肪酸由来のアシル基を有するジグリセリドである。

【0008】かかるジグリセリドの製造法は、特に制限されないが、例えば油脂とグリセリンの混合物をアルカリ金属及び/又はアルカリ土類金属の水酸化物の存在下でエステル交換反応させるか、あるいは脂肪酸又は脂肪酸エステルとグリセリンとの混合物にリパーゼを用いてエステル化反応を行うことにより製造される。エステル交換反応の具体例を挙げれば、リノール酸高含有トリグリセリド100部とリノレン酸高含有トリグリセリド100部との混合物に精製グリセリン30～100部(好ましくは約50部)を配合し、触媒として $\text{Ca}(\text{OH})_2$ を0.2部添加し、窒素気流減圧下で230℃、30分間攪拌を続けてランダムエステル交換反応を行う。冷却後脱グリセリンし、薄膜分子蒸留にてモノグリセリドを除去する。蒸留残渣物として濃度85%のジグリセリドを得る。本製造で用いるリノール酸高含有トリグリセリドとしてサフラワーズ油、大豆油、トウモロコシ油等が挙げられるが、特にサフラワーズ油が好ましい。また、リノレン酸高含有トリグリセリドとしてアマニ油、シソ油、トウハジコ油、エノ油等が挙げられるが、特にアマニ油が好ましい。

【0009】また、リパーゼによるエステル化反応の具体例を挙げれば、グリセリン1モルに対し脂肪酸又は脂肪酸エステル1.5モル以上を添加した混合物に、リパーゼを脂肪酸又は脂肪酸エステル1gに対し200～1000 Units添加し、40℃で21時間攪拌を続けてエステル化反応を行う。反応終了物よりリパーゼを別後、未反応脂肪酸又は脂肪酸エステル及びモノグリセリドを分子蒸留にて除去することにより、ジグリセリドを得る。使用する脂肪酸は、目的とするジグリセリドに応じて選択すればよい。また、脂肪酸エステルとしては、炭素数1～3の低級アルコール類とのエステルが好ましい。ここで炭素数1～3の低級アルコールとしては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられる。これらの脂肪酸又は脂肪酸エステルは単独又は2種以上混合して用いることができる。ま

た、リパーゼとしては、固定化又は菌体内1, 3-位選択的リパーゼが挙げられる。固定化1, 3-位選択的リパーゼは1, 3-位選択的リパーゼを公知の方法で固定化することにより得られる。固定化のための公知の方法は、例えば「固定化酵素」千畑一郎編集、講談社刊、9～85頁及び「固定化生体触媒」千畑一郎編、講談社刊、12～101頁に記載されているが、イオン交換樹脂により固定化する方法が好ましいものとして例示される。固定化に用いられる1, 3-位選択的リパーゼとしては、リゾプス (*Rhizopus*) 属、アスペルギルス (*Aspergillus*) 属、ムコール (*Mucor*) 属等の微生物由来のリパーゼ、酵母リパーゼ等がある。例えばリゾプス・デレマ (*Rhizopus delemar*)、リゾプス・ジャポニカス (*Rhizopus japonicus*)、リゾプス・ニベウス (*Rhizopus niveus*)、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*)、ムコール・ジャパニカス (*Mucor javanicus*)、ムコール・ミハイ (*Mucor miehei*) などを起源とするリパーゼを使用することができる。市販の固定化1, 3-位選択的リパーゼとしては、ノボ・インダストリーA. S. 社製の商品名「Lipozyme 3A」がある。菌体内1, 3-位選択的リパーゼは、微生物菌体に1, 3-位選択的リパーゼが吸着又は結合したもので、市販品としては、大阪細菌研究所製の商品名「オリパーゼ」がある。これらのうち、イオン交換樹脂で固定化したリパーゼを用いるのが特に好ましい。得られたジグリセリド粗生成物中のジグリセリド含量は、蒸留又はケイ酸カラムクロマトグラフ法等により増加させることができる。

【0010】これらのジグリセリドのラットにおける経口急性毒性は10g/kg体重以上であり、安全性の高いものである。

【0011】本発明の血清トリグリセリド濃度低下剤は、経口、非経口の何れの方法によっても投与することができる。経口投与用の剤型としては、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤及びシロップ剤等が挙げられ、非経口投与用の剤型としては注射剤、経腸用剤等が挙げ

られる。これらの調製には通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。

【0012】賦形剤としてはブドウ糖、乳糖などが、崩壊剤としてはデンプン、アルギン酸ナトリウムなどが、滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、硫酸パラフィン、タルクなどが、結合剤としてはジメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドンなどが用いられる。投与量は通常成人においてジグリセリドとして1日1g～70gであるが、年齢、症状等により増減することができる。また、本発明においては、通常の食事成分、栄養剤中のトリグリセリドをジグリセリドに置き換えることによっても投与することができる。この場合、脂質の50重量%以上がジグリセリドであることが望ましい。

【0013】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0014】参考例1：ジグリセリドの製造

なたね油 (ヨウ素価168) 375gにグリセリン125gを配合し、全系に対して0.1重量%の水酸化カルシウムを添加して、窒素雰囲気下、230℃で30分間攪拌を続けてランダムエステル交換反応を行った。冷却後、反応物を分液漏斗に移して分層後、下層を除去した。更に10%クエン酸水溶液500mlを加えて攪拌し、放置分層後、上層部を脱水ろ過し、粗なたね油脂肪酸組成ジグリセリドを得た。更に粗なたね油脂肪酸組成ジグリセリドを190℃、0.01mmHgの条件下で薄膜式分子蒸留器に通して本発明に適するジグリセリドを含有する反応生成物を165g得た。得られた反応生成物の脂肪酸組成及び含有分子種を表1及び表2にそれぞれ示す。なお、これらの表中にはトリグリセリドとしてなたね油についての分析結果も併せて示す。

【0015】

【表1】

ジグリセリドの脂肪酸組成 (%)

| | C 18:0 | C 18:1 | C 18:2 | C 18:3 |
|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| なたね油 | 3 | 2 | 59 | 21 |
| 反応生成物 | 9 | 3 | 49 | 29 |

【0016】

【表2】

なたね油及び反応生成物の含有分子量(%)

| | なたね油 | 反応生成物 |
|---|--------------------|--------------------|
| モノグリセリド 2-18 1-18 | 0 0 | t 2 |
| ジグリセリド 1.2-18, 18 1.3-18, 18 1.2-18, 18 1.3-18, 18 | t t 0 t | 5 8 20 46 |
| トリグリセリド 18, 18, 18 18, 18, 18 18, 18, 18 18, 18, 18 20, 18, 18 | t 11 78 7 | t 4 11 t |

t: trace

*

(重量%)

| | ジグリセリド食餌 | なたね油食餌 |
|--------------|----------|--------|
| カゼイン | 20 | 20 |
| ジグリセリド(参考例1) | 10 | — |
| なたね油 | — | 10 |
| セルロース | 4 | 4 |
| ミネラル混合 | 4 | 4 |
| ビタミン混合 | 1 | 1 |
| 塩化コリン | 0.15 | 0.15 |
| シュクロース | 60.85 | 60.85 |

【0019】

【表4】

| | (mg/dl 血清) |
|-------------|------------|
| 血清トリグリセリド濃度 | |
| ジグリセリド食餌 | 2.22±0.18* |
| なたね油食餌 | 4.07±0.30 |

* 対照群に対して $p<0.05$ で有意差あり
値は平均±標準偏差

【0020】以上の結果からジグリセリドは対照群に比較して、有意に血清トリグリセリド濃度を低下させることが明らかとなった。

【0021】実施例2 軟カプセル剤組成

* 【0017】実施例1

ジグリセリドを脂質源として10%レベルで含有する表3に示す半合成飼料を作成し、Wistar系雌性ラット(体重230g前後)10匹に2週間自由に摂食させた。飼育最終日に採血屠殺し、血液より血清を分離し、トリグリセリド濃度を測定した。なお対照群としてジグリセリドの脂肪酸組成と同等のなたね油群を設けた。表4に血清トリグリセリド濃度を示した。

【0018】

10 【表3】

| | |
|---------------|-------|
| ゼラチン | 70.0% |
| グリセリン | 22.9% |
| パラオキシ安息香酸メチル | 0.15% |
| パラオキシ安息香酸プロピル | 0.51% |

水

適量

計 100%

上記成分からなる軟カプセル剤皮の中に参考例1の製造物500mg(ジグリセリドとして395mg含有)を常法により充填し、軟カプセル剤を製造した。

【0022】

【発明の効果】本発明によればジグリセリドを投与又は摂取することにより、血清トリグリセリド濃度が低下し、動脈硬化症等を有効に防止することができる。